

09/830982

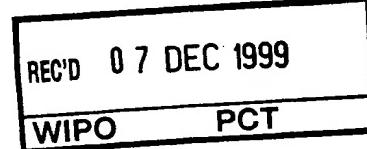
PCT/EP 09/08169

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

4



EP99/8169



## Bescheinigung

Die BASF Aktiengesellschaft in Ludwigshafen/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

„Substituierte 2-Phenylbenzimidazole, deren Herstellung und Anwendung“

am 3. November 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole C 07 D und A 61 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 3. November 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

198 50 709.7

A 9161  
06.90  
11/98

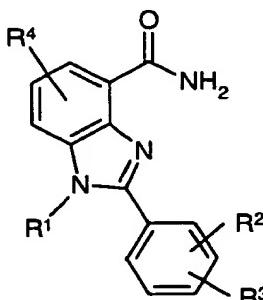
M 16.11.99

## Patentansprüche

## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel I

5

10



15 worin

R<sup>1</sup> Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,  
wobei ein C-Atom des Alkyl-Restes noch OR<sup>11</sup> oder eine  
Gruppe R<sup>5</sup> tragen kann, wobei

20 R<sup>11</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeutet, und

R<sup>2</sup> Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und  
unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Nitro, CF<sub>3</sub>, CN, NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, NH-  
CO-R<sup>23</sup>, OR<sup>21</sup>, wobei

25 R<sup>21</sup> und R<sup>22</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeuten und

R<sup>23</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Phenyl bedeuten, und

30 R<sup>3</sup> -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-(CHR<sup>31</sup>)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>5</sup>, wobei

R<sup>31</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, OH und O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,

35 m, o unabhängig voneinander 0, 1 oder 2 bedeutet und

n 1, 2, 3 oder 4 bedeutet, und

R<sup>4</sup> Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,  
Chlor, Brom Fluor, Nitro, Cyano, NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, NH-CO-R<sup>43</sup>,  
40 OR<sup>41</sup>, wobei

R<sup>41</sup> und R<sup>42</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeuten und

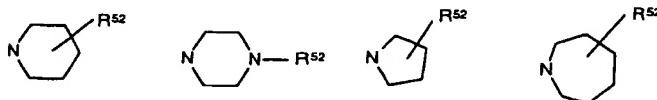
45 759/98 AP/AS 03.11.1998

2 16. 11. 99

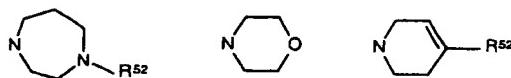
R<sup>43</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Phenyl bedeuten, und

R<sup>5</sup> NR<sup>51</sup>R<sup>52</sup> oder einen der folgenden Reste

5



10



bedeutet, wobei

15 R<sup>51</sup> Wasserstoff und verzweigtes und unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl bedeutet und

20 R<sup>52</sup> Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, wobei ein Wasserstoff des C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrests durch einen

der folgenden Reste substituiert sein kann: OH, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und Phenyl und der Phenyl-Ring noch einen oder zwei der folgenden Reste tragen kann: Chlor, Brom, Fluor, verzweigtes und unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Nitro, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylamino, OH, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, CN, SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, bedeuten kann.

25

sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, deren Prodrugs, sowie mögliche physiologisch verträgliche Salze.

30 2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei R<sup>2</sup> in 3-Position und R<sup>3</sup> in 4-Position oder R<sup>2</sup> in 4-Position und R<sup>3</sup> in 3-Position zum Benzimidazolring steht.

35 3. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2, wobei R<sup>1</sup> und R<sup>4</sup> Wasserstoff bedeuten.

4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei

40 R<sup>2</sup> Wasserstoff, verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Nitro, CN, NH<sub>2</sub>, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeutet.

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei

45 R<sup>3</sup> -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sup>5</sup> mit p gleich 2, 3 oder 4 bedeutet.

6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei R<sup>2</sup> Wasserstoff bedeutet.
7. Arzneimittel enthaltend neben den üblichen Träger und Hilfsstoffen eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6.
8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen pathologisch erhöhte Aktivitäten von PARP auftreten.
9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen.
10. Verwendung nach Anspruch 9 zur Behandlung von solchen neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen, die durch Ischämie, Trauma oder Massenblutungen ausgelöst werden.
11. Verwendung nach Anspruch 10 zur Behandlung des Schlaganfalls und des Schädel-Hirntraumas.
12. Verwendung nach Anspruch 10 zur Behandlung der Alzheimerschen Krankheit der Parkinsonsche Krankheit und der Huntington-Krankheit.
13. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Schädigungen durch Ischämien.
14. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Epilepsien, insbesondere von generalisierten epileptischen Anfällen, wie zum Beispiel Petit mal und tonisch-clonische Anfälle und partiell epileptischen Anfällen, wie Temporal Lobe, und komplex-partiellen Anfällen.
15. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien und zur Behandlung während und nach Nierentransplantationen.

4

16. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien.
- 5
17. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Mikroinfarkten wie zum Beispiel während und nach Herzklappenersatz, Aneurysmenresektionen und Herztransplantationen.
- 10
18. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung bei einer Revaskularisation kritischer verengter Koronararterien wie zum Beispiel bei PTCA und Bypass-Operationen oder kritisch verengter peripherer Arterien, insbesondere Beinarterien.
- 15
19. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung des akuten Myocardinfarktes und von Schädigungen während und nach dessen medikamentöser oder mechanischer Lyse.
- 20
- 25 20. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren und deren Metastasierung.
- 30
21. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Sepsis und des septischen Schocks.
- 35
22. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von immunologischen Krankheiten wie Entzündungen und rheumatische Erkrankungen, wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis.

Substituierte 2-Phenylbenzimidazole, deren Herstellung und Anwendung

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige 2-Phenylbenzimidazole, ihre Herstellung und die Verwendung als Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) zur Herstellung von Arzneimitteln.
- 10 Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) bzw. wie es auch genannt wird Poly(ADP-ribose)synthase (PARS) stellt ein regulatorisches Enzym dar, das in Zellkernen gefunden wird (K. Ikai et al., *J.Histochem. Cytochem.* 1983, 31, 1261-1264). Man nimmt an, daß PARP eine Rolle bei der Reparatur von DNA-Brüchen spielt (M.S. Satoh et al., *Nature* 1992, 356, 356-358). Schädigungen oder Brüche der DNA-Stränge aktivieren das Enzym PARP, das, wenn es aktiviert ist, die Übertragung von ADP-Ribose aus NAD katalysiert (S. Shaw, *Adv.Radiat.Biol.*, 1984, 11, 1-69). Dabei wird Nikotinamid aus NAD freigesetzt. Nikotinamid wird unter Verbrauch des Energieträgers ATP von anderen Enzymen wieder in NAD umgewandelt. Eine Überaktivierung von PARP hätte dementsprechend einen unphysiologisch hohen Verbrauch von ATP zur Folge und dies führt im Extremfall zu Zellschädigungen und Zelltod.
- 25 Es ist bekannt, daß Radikale wie Superoxid-Anion, NO und Wasserstoffperoxid in Zellen zu DNA-Schädigungen führen können und damit PARP aktivieren. Die Bildung von großen Mengen an Radikalen wird bei einer Reihe von pathophysiologischen Zuständen beobachtet und man geht davon aus, daß diese Anhäufung von Radikalen zu den 30 beobachteten Zell- bzw Organschäden führen oder beitragen. Dazu zählt von zum Beispiel ischämische Zustände von Organen wie im Schlaganfall, Herzinfarkt (C. Thiemermann et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*, 1997, 94, 679-683) oder Ischämie der Nieren, aber auch Reperfusionschäden wie sie zum Beispiel nach der Lyse von 35 Herzinfarkt auftreten (s. oben : C. Thiemermann et al.). Die Hemmung von dem Enzym PARP könnte demzufolge ein Mittel sein, um diese Schäden zum mindestens zum Teil zu verhindern oder abzumildern. PARP-Inhibitoren könnten somit ein neues Therapieprinzip zur Behandlung einer Reihe von Krankheiten darstellen.
- 40 Das Enzym PARP beeinflußt die Reparatur von DNA-Schäden und könnte somit auch in der Therapie von Krebs-Erkrankungen eine Rolle spielen, da in Kombination mit cytostatisch wirksamen Stoffen ein höheres Wirkpotential gegenüber Tumorgewebe beobachtet wurde (G. Chen et al. *Cancer Chemo.Pharmacol.* 1988, 22, 303).

2 16. 11. 99

Zudem wurde gefunden, daß PARP-Inhibitoren immunosuppressive Wirkung zeigen können (D. Weltin et al. *Int.J.Immunopharmacol.* 1995, 17, 265-271).

- 5 Es wurde ebenfalls entdeckt, daß PARP bei immunologischen Erkrankungen bzw. Krankheiten, in denen das Immunsystem eine wichtige Rolle spielt, wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis und septicus Schock, involviert ist, und daß PARP-Inhibitoren einen günstigen Effekt auf den Krankheitsverlauf zeigen können (H. Kröger et al. *Inflammation* 1996, 20, 203-215; W. Ehrlich et al. *Rheumatol. Int.* 1995, 15, 171-172; C. Szabo et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 1998, 95, 3867-3872; S. Cuzzocrea et al. *Eur.J.Pharmacol.* 1998, 342, 67-76)
- 10 15 Weiterhin zeigte der PARP-Inhibitor 3-Aminobenzamid protektive Effekte in einem Model für den Kreislaufschock (S. Cuzzocrea et al., *Br.J.Pharmacol.* 1997, 121, 1065-1074).
- 20 25 2-Phenylbenzimidazole sind vielfach beschrieben worden. So sind in DE 38 30 060 alkylierte Derivate als Inhibitoren der Erythrozytenaggregation offengelegt. In DE 35 22 230 ist ein Ester-Derivat vom 2-Phenylbenzimidazol als Inhibitor der Plättchenaggregation aufgeführt. Halogen-substituierte 2-Phenylbenzimidazole, die am Phenyl-Ring substituierte Amin-Reste tragen, sind in WO 98/06703 als MCP-1-Antagonisten beschrieben worden.

Ebenfalls sind 2-Phenyl-benzimidazole bekannt, bei denen die Benzimidazol-Gruppe durch eine Amid-Gruppe substituiert ist.

- 30 5-Amido-Derivate des 2-Phenylbenzimidazols, die am Phenyl-Ring Alkoxy-Reste tragen, sind in WO 94/12461 als Inhibitoren der cAMP-Phosphodiesterase beschrieben worden. Für analoge Derivate wurde in DE 35 46 575 (z.B. Beispiel 15) gefunden, daß diese Verbindungen positiv inotrope Effekte auslösen. Ebenfalls 4-Amido-Derivate, die in 3-Stellung ein Pyridyl-Rest tragen, sind in WO 97/48697 als Inhibitoren der cAMP-Phosphodiesterase aufgeführt.

Die Synthese von 2-Phenyl-benzimidazyl-4-amiden ist in J.Chem.Soc. Perkin Trans 1, 1979, 2303-2307 beschrieben worden.

- 40 45 Analoge Verbindungen, die am Amid-Rest noch eine substituierte Alkyl-Kette tragen, und die cytotoxische Wirkung haben sollen, sind in J.Med.Chem. 1990, 33, 814-819 aufgeführt. In WO 97/04771 sind dagegen Benzimidazol-4-amide aufgeführt, die das PARS hemmen. Insbesondere sind Derivate dort als wirksam beschrieben, die einen Phenyl-Ring in 2-Stellung tragen, wobei der Phenyl-Ring noch mit einfachen Substituenten wie Nitro, Methoxy und CF<sub>3</sub>, substituiert sein kann. Obwohl diese Substanzen zum Teil gute

Hemmung des Enzyms PARP zeigen, haben die dort beschrieben Derivate als Nachteil, daß sie nur wenig oder keine Löslichkeit in wässrigen Lösungen zeigen und somit nicht als wässrige Lösung appliziert werden können.

5

In einer Reihe von Therapien wie Schlaganfall werden die Wirkstoffe intravenös als Infusionslösung appliziert. Dazu ist es notwendig Substanzen, hier PARP-Inhibitoren, zur Verfügung zu haben, die ausreichende Wasserlöslichkeit bei physiologischen pH-Werten oder angenäherten pH-Werten (z.B: pH-Werten von 5-8) aufweisen, so daß eine Infusionslösung hergestellt werden kann. Viele der beschriebenen PARP-Inhibitoren, insbesondere die besser wirksamen PARP-Inhibitoren, haben jedoch den Nachteil, daß sie nur geringe oder keine Wasserlöslichkeit bei diesen pH-Werten zeigen und somit nicht für eine intravenöse Applikation in Frage kommen. Derartige Wirkstoffe können nur mit Hilfsstoffen, die die Wasserlöslichkeit vermitteln sollen, appliziert werden (vgl WO 97/04771). Diese Hilfsstoffe, zum Beispiel Polyethylenglykol und Dimethylsulfoxid, verursachen häufig Nebeneffekte oder sind sogar unverträglich. Gut wirksame PARP-Inhibitoren mit ausreichender Wasserlöslichkeit sind bisher nicht beschrieben worden.

Es wurde überraschenderweise gefunden, daß 2-Phenyl-benzimidazole, die am Phenyl-Ring mit Alkoxy-Resten substituiert sind und an der Alkoxy-Seitenkette noch einen Amin-Rest tragen, gut wirksame Inhibitoren darstellen, die aber durch den Einbau des aliphatischen Amin-Restes eine Salzbildung mit Säuren ermöglichen und dadurch eine deutlich verbesserte Wasserlöslichkeit zeigen.

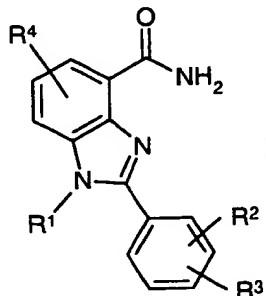
30

In der vorliegenden Erfindung werden neue 2-Phenylbenzimidazole-Derivate der allgemeinen Formel I beschrieben, die gegenüber den bereits beschriebenen Verbindungen Vorteile zeigen und potente PARP-Inhibitoren darstellen und zugleich auch ausreichende Wasserlöslichkeit zeigen, die eine Applikation als Infusionlösung ermöglicht.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind substituierte 2-Phenylbenzimidazole der allgemeinen Formel I:

40

45



16.11.99

worin

R<sup>1</sup> Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, wobei ein C-Atom des Alkyl-Restes noch OR<sup>11</sup> oder eine Gruppe R<sup>5</sup>

5 tragen kann, wobei

R<sup>11</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeutet, und

R<sup>2</sup> Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und

10 unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Nitro, CF<sub>3</sub>, CN, NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, NH-CO-R<sup>23</sup>, OR<sup>21</sup>, wobei

R<sup>21</sup> und R<sup>22</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeuten und

15

R<sup>23</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Phenyl bedeuten, und

R<sup>3</sup> -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-(CHR<sup>31</sup>)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>5</sup>, wobei

20 R<sup>31</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, OH und O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,

m, o unabhängig voneinander 0, 1 oder 2 bedeutet und

n 1, 2, 3 oder 4 bedeutet, und

25

R<sup>4</sup> Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Chlor, Brom Fluor, Nitro, Cyano, NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, NH-CO-R<sup>43</sup>, OR<sup>41</sup>, wobei

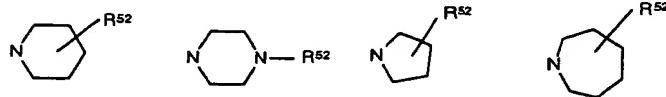
R<sup>41</sup> und R<sup>42</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl

30 bedeuten und

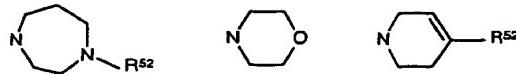
R<sup>43</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Phenyl bedeuten, und

R<sup>5</sup> NR<sup>51</sup>R<sup>52</sup> oder einen der folgenden Reste

35



40



wobei

45 R<sup>51</sup> Wasserstoff und verzweigtes und unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl bedeutet und

R<sup>52</sup> Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, wobei ein Wasserstoff des C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrests durch einen der folgenden Reste substituiert sein kann: OH, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und Phenyl und der Phenyl-Ring noch einen oder zwei der folgenden Reste tragen kann: Chlor, Brom, Fluor, verzweigtes und unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Nitro, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylamino, OH, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, CN, SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, bedeuten kann.

10 Bevorzugte Positionen für den Rest R<sup>2</sup> in der allgemeinen Formel I sind die 3-Position und die 4-Position zum Benzimidazolring. Für den Rest R<sup>3</sup> ist ebenfalls die 3-Position oder 4-Position zum Benzimidazolring bevorzugt

15 Die bevorzugte Bedeutung von R<sup>1</sup> ist Wasserstoff.

Die bevorzugte Bedeutung von R<sup>2</sup> ist Wasserstoff, verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Nitro, CN, NH<sub>2</sub>, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl.

20 Die bevorzugte Bedeutung von R<sup>3</sup> ist -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sup>5</sup> mit p gleich 2, 3 oder 4.

Die bevorzugte Bedeutung von R<sup>4</sup> ist Wasserstoff.

25 Ganz besonders bevorzugt sind die jeweiligen Kombinationen der obigen bevorzugten Bedeutungen.

Die Verbindungen der Formel I können als Racemate, als enantiomerenreine Verbindungen oder als Diastereomere eingesetzt werden.

30 Werden enantiomerereine Verbindungen gewünscht, kann man diese beispielsweise dadurch erhalten, daß man mit einer geeigneten optisch aktiven Base oder Säure eine klassische Racematspaltung mit den Verbindungen der Formel I oder ihren Zwischenprodukten durchführt.

35 Gegenstand der Erfindung sind auch zu Verbindungen der Formel I mesomere oder tautomere Verbindungen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen I, die sich durch Umsatz von Verbindungen I mit einer geeigneten Säure oder Base erhalten lassen. Geeignete Säuren und Basen sind zum Beispiel in Fortschritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag, Bd.10, S. 224-285, aufgelistet. Dazu zählen zum Beispiel Salzsäure, Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumar-

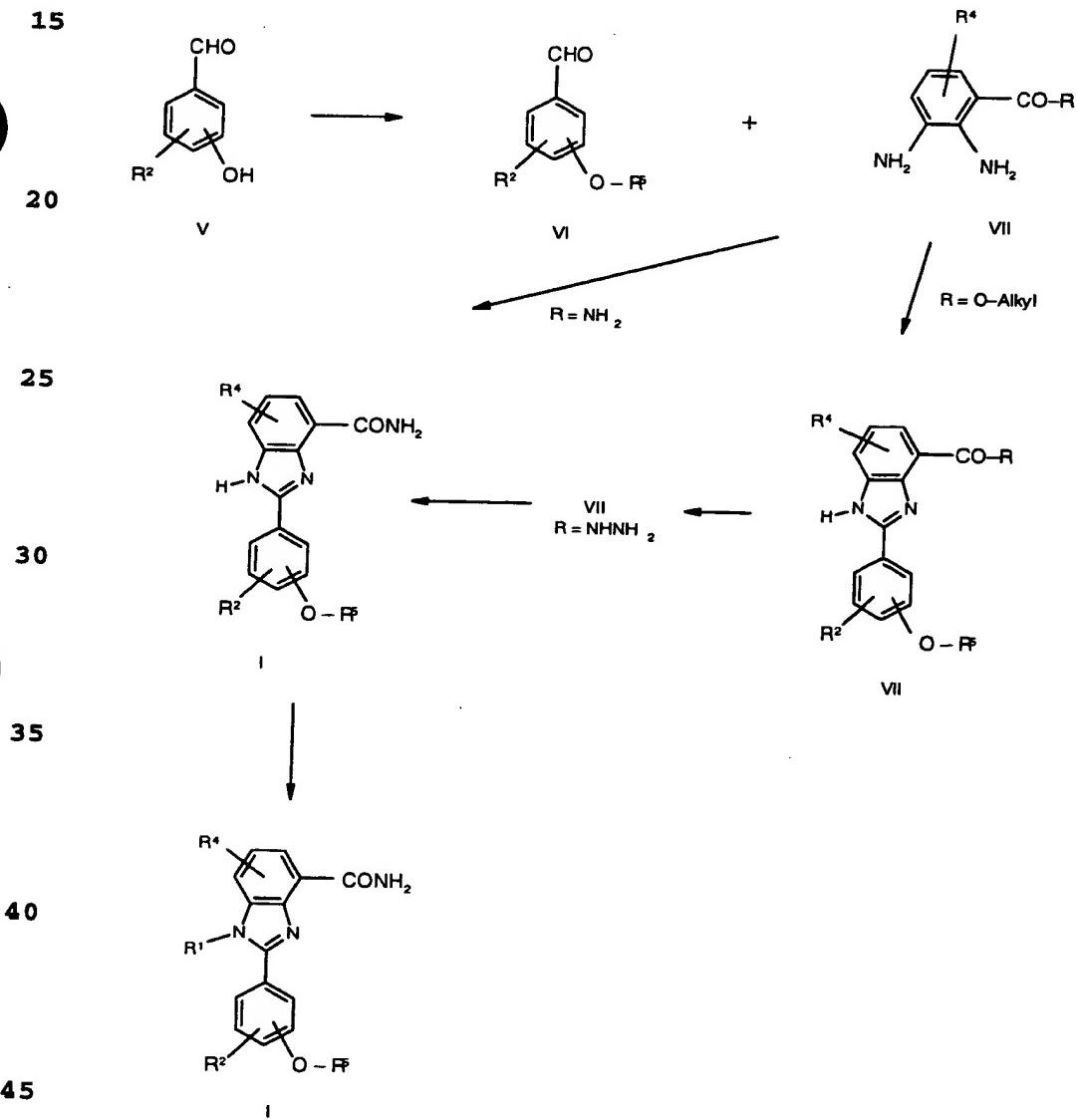
6 16 · 11 · 99

säure usw. bzw. Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid und Tris.

Unter Prodrugs werden solche Verbindungen verstanden, die in vivo  
**5** in Verbindungen der allgemeinen Formel I metabolisiert werden.  
 Typische Prodrugs sind Phosphate, Carbamate von Aminosäuren,  
 Ester und andere.

Die Herstellung der erfundungsgemäßen 2-Phenylbenzimidazole I  
**10** kann auf verschiedenen Wegen erfolgen, die im Syntheseschema 1  
 skizziert wurde.

Syntheseschema 1



Dabei werden Hydroxy-benzaldehyde V mit R<sub>5</sub> - L, wobei L eine Abgangsgruppe darstellt, unter Benutzung einer Base bei 25-150°C gearbeitet, vornehmlich aber bei erhöhter Temperatur wie 60-130°C, alkyliert, wobei ein Phenolether VI entsteht. Dabei wird in Lösungsmitteln wie zum Beispiel Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Alkohole, z.B. Ethanol, Ketonen, z.B. Methylethylketon, Aceton, aliphatischen Ethern, z.B. Tetrahydrofuran, und Kohlenwasserstoffen, z.B. Toluol, gearbeitet, wobei man auch Gemische einsetzen kann. Als Base können zum Beispiel Alkoholate, z.B. Natriumethanolat und Kalium-tert.-butanolat, Karbonate, z.B. Kaliumkarbonat, Hydride, z.B. Natriumhydrid, und Hydroxide, z.B. Natriumhydroxid und Kaliumhydroxid, eingesetzt werden. Zudem kann man auch verschiedene Kronenether wie 18-crown-6 in katalytischen Mengen zugeben. Weiterhin kann man unter Phasentransferbedingungen arbeiten (Methoden siehe R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, 1989, S.445f.). Als Abgangsgruppe L kann man Halogenide, z.B. Brom, Chlor und Jod, oder auch zum Beispiel Tolsylate oder Mesylate einsetzen.

Durch Kondensation des Benzaldehyds mit Phenylendiaminen erhält man das Benzimidazol VII, wobei man bevorzugt in polaren Lösungsmittel wie Ethanol oder Dimethylformamid und Zusatz von Säuren wie Essigsäure bei erhöhter Temperatur arbeitet, in der Regel 80-120°C. Günstig für die Reaktion ist der Zusatz von schwachen Oxidationsmittel wie Kupfer-II-Salzen, die als wäßrige Lösung zugesetzt werden.

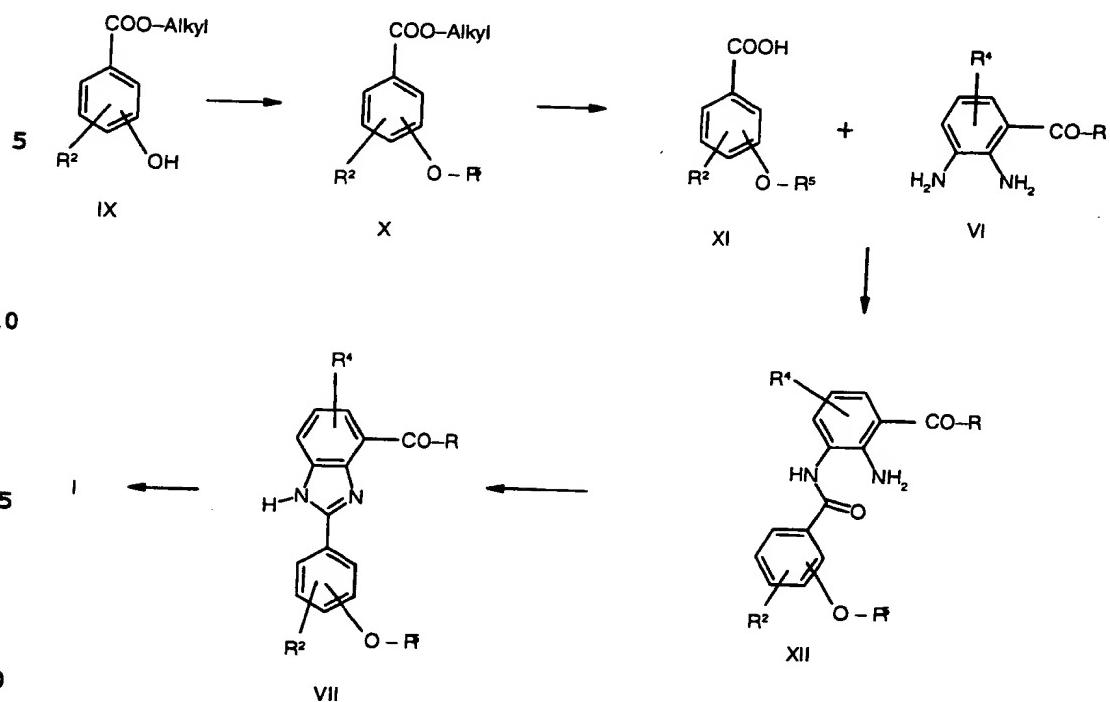
## Syntheseschema 2

30

35

40

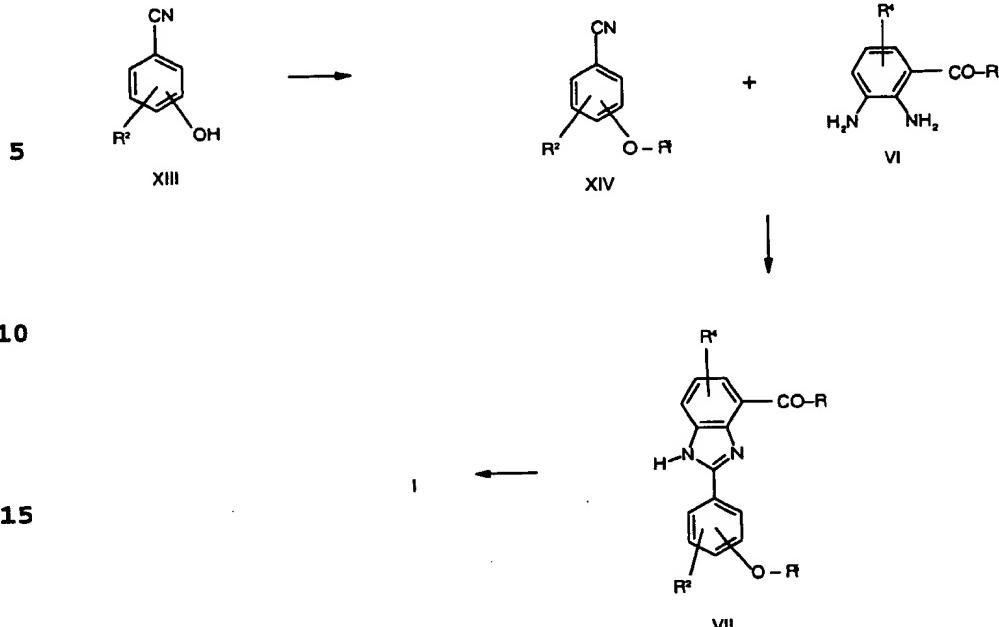
45



Wenn in dem Phenylendiamin VIII R = NH<sub>2</sub> ist, entstehen bei der Kondensation direkt erfindungsgemäße Verbindungen I. Ansonsten kann man, falls R = O-Alkyl ist, diesen Ester mit Ammoniak, bei gegebenenfalls erhöhter Temperatur und erhöhtem Druck, zum Amid I umsetzen. Alternativ kann man den Ester VIII mit Hydrazin in polaren Lösungsmitteln wie die Alkohole Butanol und Ethanol oder auch Dimethylformamid, bei erhöhten Temperaturen, vorzugsweise 80-130°C, umsetzen, wobei ein Hydrazid VIII (R = NHNH<sub>2</sub>) anfällt, das danach noch unter reduktiven Bedingungen, wie mit Raney-Nikel in Alkoholen unter Rückfluß, zum Amid I reduziert werden kann.

Eine Einführung des Restes R<sup>1</sup> am Benzimidazol-Rest in I (R<sup>1</sup> = H) gelingt unter Alkylierungsbedingungen wie oben (siehe V - VI), wo-  
bei allerdings der Reaktionspartner R<sup>1</sup>-L (L = Abgangsgruppe wie oben) eingesetzt werden muß (siehe Schema 1).

### Syntheseschema 3



- 20 Alternativ zu den im Schema 1 gezeigten Benzaldehyden VI kann man auch Benzoesäuren wie XI (siehe Schema 2) oder Benzonitrile wie XIV (siehe Schema 3) anstelle des Benzaldehyds einsetzen. Die Herstellung dieser Derivate erfolgt analog zur Herstellung der substituierten Benzaldehyde VI. Ausgehend von XI erfolgt die Kondensation zu VII in zwei Stufen. Zuerst wird die Benzoesäure XI mit dem Anilin VI in einer peptidartigen Kupplung zum Amid XII umgesetzt. Dabei arbeitet man nach üblichen Bedingungen, die zum Beispiel im Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4. Aufl., E5, Kap.V bzw. C.R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 972f. aufgelistet sind. Der Ringschluß erfolgt zum Benzimidazol erfolgt danach bei erhöhter Temperatur, zum Beispiel 60-180°C, mit oder ohne Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, unter Zusatz von Säuren wie Essigsäure oder direkt in Essigsäure selbst.
- 35 Die Reaktion des Phenylendiamins VI mit einem Benzonitril XIV erfolgt ebenfalls unter üblichen Bedingungen. Dabei kann man in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid unter Zusatz von Säuren bei erhöhter Temperatur wie 60-200°C arbeiten. Allerdings kann man 40 auch die üblichen Methoden zur Herstellung von Amidinen aus Benzonitrilen anwenden, wie sie in J. Amer. Chem. Soc. 1957, 427 und J. Org. Chem. 1987, 1017 beschrieben sind.
- Die in der vorliegenden Erfindung enthaltenen substituierten 45 2-Phenylbenzimidazole I stellen Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) dar.

Die inhibitorische Wirkung der substituierten 2-Phenylbenzimidazole I wurde mit einem in der Literatur bereits bekannten Enzymtest ermittelt, wobei als Wirkmaßstab ein  $K_i$ -Wert ermittelt wurde. Die 2-Phenylbenzimidazole I wurden in dieser Weise auf Hemmwirkung des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) gemessen.

Hemmung des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30)

10

Eine 96well Mikrotiterplatte (Falcon) wird mit Histonen (Type II-AS; SIGMA H7755) beschichtet. Histone werden dazu in Carbonat-Puffer (0.05M NaHCO<sub>3</sub>; pH 9.4) zu einer Konzentration von 50 $\mu$ g/ml gelöst. Die einzelnen Wells der Mikrotiterplatte werden über

15 Nacht mit je 100 $\mu$ l dieser Histon Lösung inkubiert. Anschließend wird die Histon Lösung entfernt und die einzelnen Wells mit 200 $\mu$ l einer 1%igen BSA (Bovine Serum Albumine) Lösung in Carbonat-Puffer für 2 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wird dreimal mit Waschpuffer (0.05%Tween10 in PBS) gewaschen. Für die

20 Enzymreaktion werden je Well 50 $\mu$ l der Enzymreaktionslösung (5 $\mu$ l Reaktions-Puffer (1M Tris-HCl pH 8.0, 100mM MgCl<sub>2</sub>, 10mM DTT,), 0.5 $\mu$ l PARP ( $c=0.22\mu$ g/ $\mu$ l), 4 $\mu$ l aktivierte DNA (SIGMA D-4522, 1mg/ml in Wasser), 40.5 $\mu$ l H<sub>2</sub>O) mit 10 $\mu$ l einer Inhibitorlösung für 10 Minuten vorinkubiert. Die Enzymreaktion wird durch Zugabe von 40 $\mu$ l

25 einer Substratlösung (4 $\mu$ l Reaktion-Puffer (s.o.), 8 $\mu$ l NAD-Lösung (100 $\mu$ M in H<sub>2</sub>O), 28 $\mu$ l H<sub>2</sub>O) gestartet. Reaktionszeit ist 20 Minuten bei Raumtemperatur. Die Reaktion wird durch dreimaliges Waschen mit Waschpuffer (s.o.) gestoppt. Anschließend folgt eine einstündige Inkubation bei Raumtemperatur mit einem spezifischen Anti-

30 Poly-ADP-Ribose Antikörper inkubiert. Als Antikörper wurden ein monoklonaler anti-Poly-(ADP-ribose) Antikörpern "10H" (Kawamaitsu H et al. (1984) Monoclonal antibodies to poly (adenosine diphosphate ribose) recognize different structures. Biochemistry 23, 3771-3777) verwendet. Polyklonale Antikörper können ebenso

35 verwendet werden.

Die Antikörper wurden in einer 1:5000 Verdünnung in Antikörper-Puffer (1%BSA in PBS; 0.05%Tween20) eingesetzt. Nach dreimaligem Waschen mit Waschpuffer folgt eine einstündige Inkubation bei  
40 Raumtemperatur mit dem sekundärem Antikörper. Hier wurden für den monoklonalen Antikörper ein anti-Maus-IgG gekoppelt mit Peroxidase (Boehringer Mannheim) und für den Kaninchen Antikörper ein anti-Rabbit-IgG gekoppelt mit Peroxidase (SIGMA A-6154) jeweils in einer 1:10.000 Verdünnung in Antikörperpuffer verwendet. Nach  
45 dreimaligem Waschen mit Waschpuffer erfolgt die Farbreaktion unter Verwendung von 100 $\mu$ l/Well Farbreagenz (SIGMA, TMB-Fertigmix, T8540) für ca. 15 min. bei Raumtemperatur. Die Farbreaktion

wird durch Zugabe von 100 $\mu$ l 2M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gestoppt. Danach wird sofort gemessen (450 nm gegen 620nm; ELISA Platten Lesegerät "Easy Reader" EAR340AT, SLT-LabInstruments, Österreich). Der IC<sub>50</sub>-Wert eines zu messenden Inhibitors liegt bei der Inhibitorkonzentration, wo eine halbmaximale Farbkonzentrationsänderung auftritt.

#### Bestimmung des Wasserlöslichkeit

Eine zu messende Verbindung wird direkt in einem festgelegten Volumen Wasser gelöst und die entstandene Lösung mit einer Natriumacetat-Lösung auf pH-5-6 eingestellt, so daß die zu prüfende Konzentration des Wirkstoffs erreicht wird. Fall die Meßsubstanz nicht als wasserlösliches Salz vorliegt, wurde diese in möglichst wenig Dimethylsulfoxid gelöst und anschließend mit Wasser verdünt (Endkonzentration an Dimethylsulfoxid  $\leq$  1%), wonach auch hier der pH-Wert noch eingestellt wurde. Der potente PARP-Inhibitor NU 1076 (WO 97/04771) zeigte hier eine Löslichkeit < 0.01%, wogegen das erfindungsgemäße Beispiel 2 eine Löslichkeit > 0.5% aufweist.

Die substituierten 2-Phenylbenzimidazole der allgemeinen Formeln I stellen Inhibitoren der Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) bzw. wie es auch genannt wird Poly(ADP-ribose)synthase (PARS) dar und können somit zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die mit einer erhöhten Enzymaktivität dieser Enzyme verbunden sind, dienen.

Die Verbindungen der Formeln I können zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen nach Ischämien und zur Prophylaxe bei erwarteten Ischämien verschiedener Organe eingesetzt werden.

Die vorliegenden 2-Phenylbenzimidazole der allgemeinen Formel I können danach zur Behandlung und Prophylaxe von neurodegenerativen Krankheiten, die nach Ischämie, Trauma (Schädel-Hirntrauma), Massenblutungen, Subarachnoidal-Blutungen und Stroke auftreten, und von neurodegenerativen Krankheiten wie multipler Infarkt-Dementia, Alzheimer Krankheit, Huntington Krankheit und von Epilepsien, insbesondere von generalisierten epileptischen Anfällen, wie zum Beispiel Petit mal und tonisch-clonische Anfälle und partiell epileptischen Anfällen, wie Temporal Lobe, und komplex-partiellen Anfällen, und weiterhin zur Behandlung und Prophylaxe von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien und Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, zum Beispiel der akuten Niereninsuffizienz, des akuten Nierenversagens oder von Schädigungen, die während und nach einer Nierentransplantation auftreten, dienen. Weiterhin können die Verbindungen der

12

allgemeinen Formel I zur Behandlung des akuten Myocardinfarkts und Schädigungen, die während und nach dessen medikamentöser Lyse auftreten (zum Beispiel mit TPA, Reteplase, Streptokinase oder mechanisch mit einem Laser oder Rotablator) und von Mikroinfarkten 5 während und nach Herzklappenersatz, Aneurysmenresektionen und Herztransplantationen dienen. Ebenfalls können die vorliegenden 2-Phenylbenzimidazole I zur Behandlung einer Revascularisation kritisch verengter Koronararterien, zum Beispiel bei der PCTA und Bypass-Operationen, und kritisch verengter peripherer Arterien, 10 zum Beispiel Beinarterien, dienen. Zudem können die 2-Phenylbenzimidazole I bei der Chemotherapie von Tumoren und deren Metastasierung nützlich sein und zur Behandlung von Entzündungen und rheumatischen Erkrankungen, wie z.B. rheumatischer Arthritis dienen.

15

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen enthalten neben den üblichen Arzneimittel-Hilfsstoffen eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindungen I.

20 Für die lokale äußere Anwendung, zum Beispiel in Puder, Salben oder Sprays, können die Wirkstoffe in den üblichen Konzentrationen enthalten sein. In der Regel sind die Wirkstoffe in einer Menge von 0,001 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,001 bis 0,1 Gew.-% enthalten.

25

Bei der inneren Anwendung werden die Präparationen in Einzeldosen verabreicht. In einer Einzeldosis werden pro kg Körpergewicht 0,1 bis 100 mg gegeben. Die Zubereitung können täglich in einer oder mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der Erkrankungen 30 verabreicht werden.

Entsprechend der gewünschten Applikationsart enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen neben dem Wirkstoff die üblichen Trägerstoffe und Verdünnungsmittel. Für die lokale 35 äußere Anwendung können pharmazeutisch-technische Hilfsstoffe, wie Ethanol, Isopropanol, oxethyliertes Ricinusöl, oxethyliertes Hydriertes Ricinusöl, Polyacrylsäure, Polyethylenglykol, Polyethylenglykostearat, ethoxylierte Fettalkohole, Paraffinöl, Vaseline und Wollfett, verwendet werden. Für die innere Anwendung 40 eignen sich zum Beispiel Milchzucker, Propylenglykol, Ethanol, Stärke, Talk und Polyvinylpyrrolidon.

Ferner können Antioxidationsmittel wie Tocopherol und butyliertes Hydroxyanisol sowie butyliertes Hydroxytoluol, geschmacks- 45 verbessernde Zusatzstoffe, Stabilisierungs-, Emulgier- und Gleitmittel enthalten sein.

Die neben dem Wirkstoff in der Zubereitung enthaltenen Stoffe sowie die bei der Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen verwendeten Stoffe sind toxikologisch unbedenklich und mit dem jeweiligen Wirkstoff verträglich. Die Herstellung der Arzneimittelzubereitungen erfolgt in üblicher Weise, zum Beispiel durch Vermischung des Wirkstoffes mit anderen üblichen Trägerstoffen und Verdünnungsmitteln.

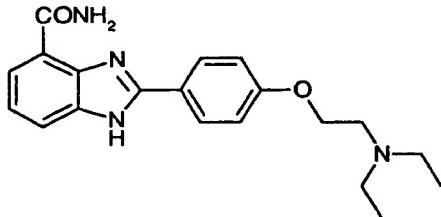
Die Arzneimittelzubereitungen können in verschiedenen Applikationsweisen verabreicht werden, zum Beispiel peroral, parenteral wie intravenös durch Infusion, subkutan, intraperitoneal und topisch. So sind Zubereitungsformen wie Tabletten, Emulsionen, Infusions- und Injektionslösungen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays möglich.

15

## Beispiel 1

2 (4 (N,N-Diethylamino)eth-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

20



25

a) 4 (2- (N,N-Diethylaminoeth-1-yloxy) -benzaldehyd

30

15g (122mMol) 4-Hydroxybenzaldehyd, 16.7g (122mMol) N(2-Chlorethyl)-N,N-diethylamin und 33.9g (246mMol) Kaliumkarbonat wurden zusammen mit einer Spatelspitze 18-Krone-6 in 300ml Ethylmethylketon für 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde zwischen Ether und 2M Natronlauge verteilt, die Ether-Phase abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 24.8g des Zwischenproduktes.

35

b) 2 (4 (N,N-Diethylamino)eth-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureethylester

40

2g (11mMol) 2,3-Diaminobenzoësäureethylester und 1.4 ml konzentrierte Essigsäure wurden in 25 ml Methanol gelöst. Anschließen wurden 3.2g (14.4mMol) der Zwischenverbindung 1a, gelöst in 50ml Methanol, innerhalb von 30Minuten zugetropft. Danach wurden 2.9g (14.4mMol) Kupfer-II-acetat, gelöst in 37.5ml warmen Wasser, zügig zugetropft und anschließend alles

45

14

16

11

09

für 20 Minuten unter Rückfluß gekocht. Man kühlte die Reaktionslösung auf 50°C und gab 4.5ml 32%iger Salzsäure zu. Danach tropfte man noch vorsichtig eine Lösung aus 4.3g Natriumsulfid-Hydrat in 25ml Wasser zu und rührte alles noch für 15 Minuten. Die Reaktionslösung wurde auf Eiswasser gegossen und der anfallende Niederschlag abgesaugt. Das Filtrat wurde mit wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung alkalisch gestellt und mehrmals mit Essigester extrahiert. Die Essigester-Phase wurde abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 4.4g des Zwischenproduktes.

c)  $\text{O}_2(\text{4}(\text{2-(N,N-Diethylamino)eth-1-yloxy})\text{phenyl})\text{-benzimidazol-4-carbonsäurehydrazid}$

15 Zu 4.1g (10.7mMol) der Zwischenverbindung 1b in 30ml Ethanol wurden 2.7g (54mMol) Hydrazinhydrat gegeben und alles für 10 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde das organische Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Wasser und Essigester verteilt. Die Essigester-Phase wurde abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde noch mit Ether behandelt und erneut abgesaugt, wonach man 1.7g der Zwischenverbindung.

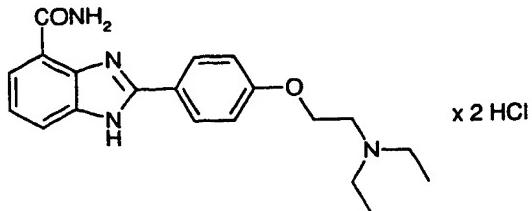
20 d)  $\text{2}(\text{4}(\text{2-(N,N-Diethylamino)eth-1-yloxy})\text{phenyl})\text{-benzimidazol-4-carbonsäureamid}$

25 Zu 1.6g (4.5mMol) der Zwischenverbindung 1c in 45 ml Dimethylformamid/Wasser (2/1) wurden ca. 1.6g Raney-Nickel gegeben und alles für 6 Stunden auf 100°C erwärmt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat mit viel Wasser verdünnt, wobei das Produkt ausfiel. Man erhielt 1.2g des Produktes.

30 35  $^1\text{H-NMR (D}_6\text{-DMSO). } \delta = 0.95(6\text{H}), 2.6(4\text{H}), 2.8(2\text{H}), 4.1(2\text{H}), 7.1(2\text{H}), 7.3(1\text{H}), 7.7(1\text{H + NH}), 7.85(1\text{H}), 8.2(2\text{H}) \text{ und } 9.4(\text{NH})\text{ppm.}$

#### Beispiel 2

40  $\text{2}(\text{4}(\text{2-(N,N-Diethylamino)eth-1-yloxy})\text{phenyl})\text{-benzimidazol-4-carbonsäureamid} \times 2 \text{ Hydrochlorid}$



5

0.2g des Produktes aus Beispiel 1 wurden in einem Gemisch aus Essigester und wenig Tetrahydrofuran gelöst und mit etherischer Chlorwasserstoff-Lösung versetzt, wobei sich ein Niederschlag bildet. Dieser Niederschlag wurde abgesaugt, mit Aceton aufgeschlämmt und erneut abgesaugt, wonach man ca. 200mg des Produktes erhielt.

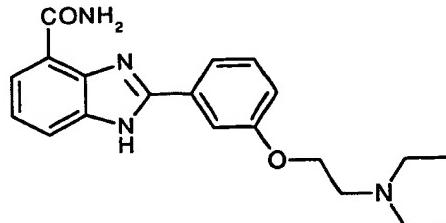
15 1H-NMR ( $D_6$ -DMSO).  $\delta = 1.2(6\text{H}), 3.2(4\text{H}), 3.3(2\text{H}), 4.5(2\text{H}), 7.25(1\text{H}), 7.4(1\text{H}), 7.8-7.9(2\text{H}), 8.3(2\text{H}), 9.0(\text{NH})$  und  $10.5(\text{NH})\text{ ppm}.$

## Beispiel 3

20

2 (3(2-(N,N-Diethylamino)eth-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

25



30

a) 3(2-(N,N-Diethylaminoeth-1-yloxy)-benzaldehyd

35

40

6.1g (50mMol) 3-Hydroxybenzaldehyd wurden in 100ml Ethanol gelöst und 3.5g (50mMol) Natriummethanolat zugegeben. Man rührte alles für 15 Minuten. Danach wurden 7.5g (55mMol) N(2-Chlorethyl)-N,N-diethylamin zugefügt und alles für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde danach zwischen Ether und 1M Natronlauge verteilt, die Ether-Phase abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 7.6g des Zwischenproduktes.

45

b) 2(3(2-(N,N-Diethylamino)eth-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureethylester

16

1g (5.5mMol) 2,3-Diaminobenzoësäureethylester und 0.68 ml konzentrierte Essigsäure wurden in 20 ml Methanol gelöst. Anschließend wurden 1.6g (7.2mMol) der Zwischenverbindung 3a, gelöst in 30ml Methanol, innerhalb von 30Minuten zugetropft.

5 Danach wurden 1.1g (5.5mMol) Kupfer-II-acetat, gelöst in 19ml warmen Wasser, zügig zugetropft und anschließend alles für 20 Minuten unter Rückfluß gekocht. Man kühlte die Reaktionslösung auf 50°C und gab 2.25ml 32%iger Salzsäure zu. Danach tropfte man noch vorsichtig eine Lösung aus 2.13g Natriumsulfid-Hydrat in 15ml Wasser zu und rührte alles noch für 15 Minuten.

10 Die Reaktionslösung wurde auf Eiswasser gegossen und der anfallende Niederschlag abgesaugt. Das Filtrat wurde mit wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung alkalisch gestellt und mehrmals mit Essigester extrahiert. Die Essigester-Phase wurde abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 2.4g des Zwischenproduktes.

15

c) 2(3(2-(N,N-Diethylamino)eth-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäurehydrazid

20 Zu 2.3g (6.0mMol) der Zwischenverbindung 3b in 30ml Butanol wurden 1.5g (30mMol) Hydrazinhydrat gegeben und alles für 10 Stunden auf 120°C erwärmt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit viel Wasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die Essigester-Phase wurde abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 1.7g der Zwischenverbindung.

25

d) 2(3(2-(N,N-Diethylamino)eth-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

30 Zu 1g (2.7mMol) der Zwischenverbindung 3c in 30 ml Dimethylformamid/Wasser (2/1) wurden ca. 1.5g Raney-Nickel gegeben und alles für 6 Stunden auf 100°C erwärmt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat mit viel Wasser verdünnt, wobei das Produkt ausfiel. Man erhielt 0.74g des Produktes.

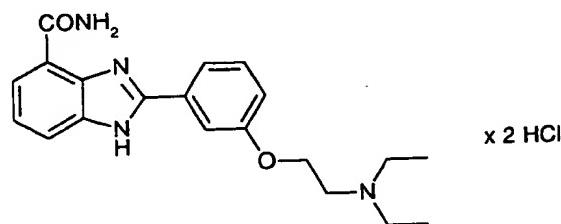
35

1H-NMR ( $D_6$ -DMSO).  $\delta = 1.0(6H), 2.6(4H), 2.9(2H), 4.15(2H), 7.1(1H), 7.4(1H),$

40  $7.5(1H), 7.7-7.9(5H)$  und 9.3 (NH)ppm.

#### Beispiel 4

45 2(4(2-(N,N-Diethylamino)eth-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 Hydrochlorid



5

0.2g des Produktes aus Beispiel 3 wurden in einem Gemisch aus Esigester und Tetrahydrofuran gelöst und mit etherischer Chlorwasserstoff-Lösung versetzt, wobei sich ein Niederschlag bildet. Dieser Niederschlag wurde abgesaugt, mit Aceton aufgeschlämmt und erneut abgesaugt, wonach man ca. 200mg des Produktes erhielt.

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO). δ = 1.3 (6H), 3.2 (4H), 3.6 (2H), 4.6 (2H),  
 15 7.2-8.1 (8H), 9.0 (1H),

und 10.8 (NH) ppm.

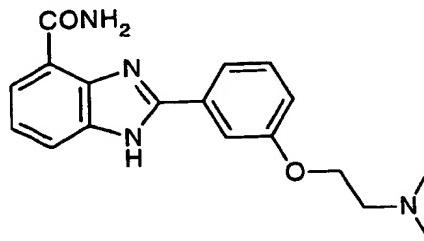
Analog dem Beispiel 1 wurden hergestellt:

20

### Beispiel 5

2(3(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

25



30

<sup>1</sup>H-NMR ( $D_6$ -DMSO).  $\delta = 2.2$  (6H), 2.7 (2H), 4.2 (2H), 7.0-8.0 (9H) und 9.3 (1H) ppm.

35

## Beispiel

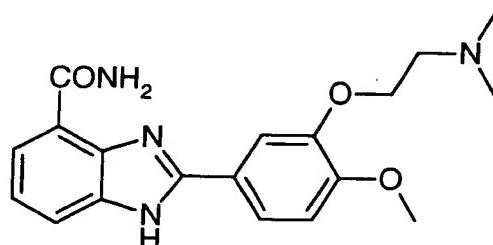
2-(3-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yloxy)-4-methoxy-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

40

45

M 16 · 11 · 99

5



10 1H-NMR ( $D_6$ -DMSO).  $\delta = 2.25(6H), 2.75(2H), 3.8(3H), 4.1(2H), 7.0-8.1(8H)$  und 9.4 (1H) ppm.

Folgende Beispiele können analog der obigen Vorschriften hergestellt werden:

15

2(4(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

20 2(4(2-(1-Pyrrolidinyl)eth-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

2(3(2-(1-Pyrrolidinyl)eth-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

25 2(4(2-(1-Piperidinyl)eth-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

30 2(3(2-(1-Piperidinyl)eth-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

30

2(4(2-Amino)eth-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

2(3(2-Amino)eth-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

35 2(4(3-(N,N-Diethylamino)prop-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

2(4(3-(N,N-Dimethylamino)prop-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

40

2(3(3-(N,N-Diethylamino)prop-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

45 2(4(3-(N,N-Dimethylamino)prop-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

19

2 (4 (3-(1-Pyrrolidinyl)prop-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbon-säureamid

2 (3 (4-(1-Pyrrolidinyl)prop-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbon-  
5 säureamid

2 (4 (3-(1-Piperidinyl)prop-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbon-säureamid

10 2 (3 (3-(1-Piperidinyl)prop-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbon-säureamid

2 (4 (3-(N,N-Ethyl-methylamino)prop-1-yloxy)phenyl)-benz-imidazol-4-carbonsäureamid

15 2 (3 (3-(N,N-Ethyl-methylamino)prop-1-yloxy)phenyl)-benz-imidazol-4-carbonsäureamid

20 2 (4 (2-(N,N-Ethyl-methylamino)eth-1-yloxy)phenyl)-benz-imidazol-4-carbonsäureamid

2 (3 (2-(N,N-Ethyl-methylamino)eth-1-yloxy)phenyl)-benz-imidazol-4-carbonsäureamid

25 2 (4 (2-(N,N-Methyl-propylamino)eth-1-yloxy)phenyl)-benz-imidazol-4-carbonsäureamid

2 (3 (2-(N,N-Methyl-propylamino)eth-1-yloxy)phenyl)-benz-imidazol-4-carbonsäureamid

30 2 (4 (3-(N,N-Methyl-propylamino)prop-1-yloxy)phenyl)-benz-imidazol-4-carbonsäureamid

2 (3 (3-(N,N-Methyl-propylamino)prop-1-yloxy)phenyl)-benz-  
35 imidazol-4-carbonsäureamid

2 (4 (2-(N-Methylamino)eth-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbon-säureamid

40 2 (3 (2-(N-Methylamino)eth-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbon-säureamid

2 (4 (3-(N-Methylamino)prop-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbon-säureamid

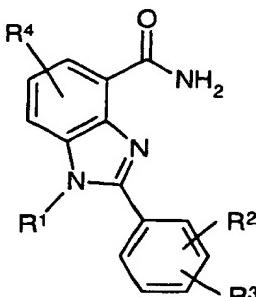
45

M 16. 11. 99

## Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige 2-Phenylbenzimidazole der allgemeinen Formel I:

10



15 worin

R<sup>1</sup> Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, wobei ein C-Atom des Alkyl-Restes noch OR<sup>11</sup> oder eine Gruppe R<sup>5</sup> tragen kann, wobei

20

R<sup>11</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeutet, und

R<sup>2</sup> Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Nitro, CF<sub>3</sub>, CN, NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, NH-CO-R<sup>23</sup>, 25 OR<sup>21</sup>, wobei

R<sup>21</sup> und R<sup>22</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeuten und

30 R<sup>23</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Phenyl bedeuten, und

R<sup>3</sup> -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-(CHR<sup>31</sup>)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>5</sup>, wobei

35 R<sup>31</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, OH und O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,

m, o unabhängig voneinander 0, 1 oder 2 bedeutet und

n 1, 2, 3 oder 4 bedeutet, und

40 R<sup>4</sup> Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Chlor, Brom Fluor, Nitro, Cyano, NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, NH-CO-R<sup>43</sup>, OR<sup>41</sup>, wobei

R<sup>41</sup> und R<sup>42</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeuten und

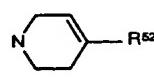
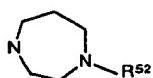
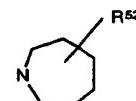
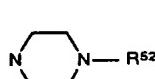
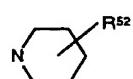
45

R<sup>43</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Phenyl bedeuten, und

21 16 01 1988

R<sup>5</sup> NR<sup>51</sup>R<sup>52</sup> oder einen der folgenden Reste

5



10 wobei

R<sup>51</sup> Wasserstoff und verzweigtes und unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl bedeutet und15 R<sup>52</sup> Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, wobei ein Wasserstoff des C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrests durch einen der folgenden Reste substituiert sein kann: OH, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und Phenyl und der Phenyl-Ring noch einen oder zwei der folgenden Reste tragen kann: Chlor, Brom, Fluor, verzweigtes und unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Nitro, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylamino, OH, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, CN, SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, bedeuten kann,

ihre Herstellung und die Verwendung als Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)-polymerase zur Herstellung von Arzneimitteln.

25

30

35

40

45